

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博乙第34号 氏名 足立 恵理

論文審査担当者 主査 平尾 敦

副査 竹原 和彦

矢野 聖二

学位請求論文

題 名 悪性黒色腫における Met 受容体の細胞自律的発現変化と腫瘍特性・転移性制御

掲載雑誌名 Oncotarget 第7巻第43号 70779 頁～70793 頁 2016 年 9 月掲載

悪性黒色腫は腫瘍特性における可塑性や高い転移性、抗がん剤に対する抵抗性などを特徴とするが、これらの腫瘍特性がどのように制御されているか、そのメカニズムは十分に明らかにされていない。本研究では、悪性黒色腫における腫瘍形成・成長、転移、薬剤耐性などの腫瘍特性の制御に Met/HGF 受容体がどのように関与するかが検討された。

マウス悪性黒色腫細胞 B16F10 細胞は、細胞表面 Met 発現の違いから、Met-low/Met-high 集団に分けられ、Met-low 細胞は幹細胞性の遺伝子発現を示す一方、Met-high 細胞は高いメラニン産生を示した。Met-high 細胞に比べ、Met-low 細胞は化学療法剤トランスポーターの発現が高く、化学療法剤に耐性を示した。マウス皮下移植系において、Met-low は活発な血管新生と腫瘍成長を示したのに対し、Met-high 細胞は低血管密度と低い造腫瘍性を示した。Met-high は高い肺転移能を示したが、Met 発現抑制によって肺転移が低下するとともに、Met-high 由来エクソソームが Met-low の肺転移を促したことから、Met は肺転移性に必須と考えられた。クローナル解析の結果、Met-low からは Met-low と Met-high の両者が生じる一方、Met-high からは Met-high のみが生じた。また、Met-low→Met-high の細胞自律的転換にともない、遺伝子発現、腫瘍成長、転移性も Met-low から Met-high の特徴に変化した。

Met-low/Met-high ポピュレーションは、幹細胞・分化形質、造腫瘍性・成長、転移性において区別され、Met 発現は肺転移に必須であるとともに、腫瘍特性の相違に相関するバイオマーカーと考えられる。また、Met-low から Met-high への細胞自律的な転換は、腫瘍成長、転移性、薬剤耐性など、腫瘍特性の転換と相関することから、Met 受容体発現は悪性黒色腫細胞における細胞自律的な可塑性の指標となると考えられる。

本研究は、悪性黒色腫における腫瘍の成長、転移、薬剤耐性など、腫瘍特性の多様性や細胞自律的な転換に Met 発現が相関すること、肺転移において Met 受容体が重要な役割を持つことを証明したもので、悪性黒色腫の診断や治療につながる基礎研究である。以上をもって、本論文が学位に値すると評価された。(992文字)